

薬剤性肝障害による黄疸を契機に診断された 原発性アミロイドーシスの1例

古田 清¹⁾ 袖山 健¹⁾ 中村 信¹⁾
依田 英俊¹⁾ 宜保 行雄¹⁾ 清沢 研道¹⁾
古田 精市¹⁾ 唐沢 保之²⁾ 伊藤 信夫³⁾

1) 信州大学医学部第2内科学教室

2) 信州大学医学部薬理学教室

3) 信州大学医学部第1病理学教室

A Case of Primary Amyloidosis Incidentally Diagnosed through Drug-Induced Jaundice

Kiyoshi FURUTA¹⁾, Takeshi SODEYAMA¹⁾, Makoto NAKAMURA¹⁾
Hidetoshi YODA¹⁾, Yukio GIBO¹⁾, Kendo KIYOSAWA¹⁾
Seiichi FURUTA¹⁾, Yasuyuki KARASAWA²⁾
and Nobuo ITOH³⁾

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine*

3) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

A 70-year-old man with primary amyloidosis diagnosed by the liver histology biopsied under laparoscopy was described. The patient had been taking allopurinol for over 7 years for gout, and developed jaundice and proteinuria. An *in vitro* lymphocyte stimulation test to allopurinol was positive, with 342% of the stimulation index, which suggested drug-induced intrahepatic cholestasis. Jaundice remarkably improved with prednisolone therapy. Soon after the jaundice had subsided a second liver biopsy was performed. These specimens showed no improvement of amyloid deposition in the liver. In this patient, intralobular accumulation of amyloid was not so marked as to compress and destroy the liver-cell plates, which further suggested that the jaundice was derived from drug-induced intrahepatic cholestasis. *Shinshu Med. J.*, 37: 369-375, 1989

(Received for publication January 18, 1989)

Key words: primary amyloidosis, liver biopsy under laparoscopy, jaundice, intrahepatic cholestasis, allopurinol

原発性アミロイドーシス, 腹腔鏡下肝生検, 黄疸, 肝内胆汁うっ滞, アロプリノール

はじめに

アミロイドーシスは, アミロイド物質が細胞間隙に

沈着した結果生ずる疾患¹⁾²⁾である。アミロイドの沈着は全身の臓器におよび, 沈着した臓器により様々な症状を引き起こす。肝臓には高頻度に沈着すると言わ

れているが、高度の肝機能障害をきたすのはまれである。肝のアミロイド沈着で黄疸を呈する症例の頻度はLevy ら³⁾によれば4.7%, Rubinow ら⁴⁾によれば5.3%とされているが、本邦では10数例の報告があるにすぎない。今回我々は allopurinol による胆汁うっ滞を契機に腹腔鏡下肝生検により診断され、ステロイド剤単独投与により黄疸の著明な改善をみた原発性アミロイドーシスの1例を経験した。本例とアミロイドーシスにおける黄疸の発生機序につき文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：70歳、男性。松本市に生まれ育つ。

主訴：蛋白尿、黄疸。

家族歴：母が高血圧症。アミロイドーシスの家族歴なし。

既往歴：手術歴、輸血歴、肝炎歴なし。1合/日、50年間の飲酒歴がある。

現病歴：昭和55年5月に痛風と診断され、入院時まで7年間、allopurinol (200mg/日)を服用していた。昭和62年5月初旬頃より褐色尿、嘔声に気づき、全身倦怠感、皮膚掻痒感が出現した。5月11日の健康診断ではじめて蛋白尿を指摘され、精査のため5月26日当科受診した際、はじめて黄疸を指摘され入院となった。経過中、発熱、発疹、腹痛、下痢、腹水、下腿浮腫などは認めていない。

入院時理学的所見：身長 162cm、体重 59kg、血圧 110/70mmHg、脈拍72/分、整。著明な黄疸を認めるが、貧血、手掌紅斑、くも状血管腫なく、巨大舌認めず。皮膚に出血斑なし。胸部では心拡大なく、心音整。腹部では弾性硬の肝を右肋弓下に3.5横指触知した。脾臓は触知しなかった。腹水、下腿浮腫は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：尿検査では軽度の蛋白尿を認めた。血算では白血球が、16,600と増加しており、分画では好中球、単球の増加を認めた。凝固系は異常なく、血液化学では血清総ビリルビン値が22.2 mg/dl と著明に上昇しており、その分画では直接型優位であった。transaminase の上昇は軽度であったが、胆道系酵素が、ALP 1,338mIU、 γ -GTP 1,777 mIU と著明に上昇していた。血沈、CRP の亢進を認めたが、自己抗体はすべて陰性で、腫瘍マーカーではCA19-9のみが高値を示していた。BUN、クレアチニンが軽度上昇しており、腎機能低下を認めた。血清タ

ンパク分画、血清免疫電気泳動ではMタンパクを認めず、尿中ベンス・ジョーンズ蛋白も陰性であった。骨髄像では形質細胞の増加を認めなかった。

胸部レ線ではCTR 50%で、肺野に異常なく、心電図では低電位とII, III, aVF に陰性Tを認めた。腹部CT (Fig. 1)、腹部超音波検査では、肝内に占拠性病変はなく、総胆管や肝内胆管の拡張を認めなかった。^{99m}Tc フチン酸による肝シンチグラムでは、肝脾の集積は正常であった。内視鏡的胆膵管造影でも総胆管、肝内胆管および膵管には異常を認めなかった。

初回腹腔鏡下肝生検所見：第10病日に施行した腹腔鏡検査では、肝は肉眼的に暗緑色で胆汁うっ滞の所見であり、硬度は増していたが、アミロイドーシスに特有な蠟様の変化は認められなかった (Fig. 2)。生検肝組織の HE 染色では、エオジン好性物質の沈着をDisse 腔、門脈域、中心静脈周囲に認めた。沈着物質による肝細胞索の圧排は軽度であったが、特に強い沈着をび慢性に認める門脈域では、小葉間胆管の変性や消失を認めた (Fig. 3)。コンゴレッド染色の偏光顕微鏡による検索では、HE 染色で認められたエオジン好性の沈着物質はアミロイドに特徴的な緑色の複屈折を示していた (Fig. 4a)。アミロイド蛋白の検索を行ったところ⁵⁾⁻⁸⁾、過マンガン酸カリウム処理でコンゴレッドに対する染色性は失われず、免疫グロブリンのL鎖のうち λ 鎖のみの存在がPAP法で確認され (Fig. 4b)、本例のアミロイド蛋白がALであることが示された。

胃、直腸では生検により粘膜下層および粘膜筋板、血管周囲にアミロイド沈着が確認された。心エコーでは、駆出率が0.47と低下しており、心室中隔のエコーレベルが高く、心電図所見と合わせて心筋へのアミロイド沈着が疑われた。アミロイド組織へ集積する例が報告されている^{99m}Tc ピロリン酸によるシンチグラムを施行したが、本例では心筋および肝臓への集積は認められなかった。

入院後経過：画像診断では悪性腫瘍などの原疾患は認められず、CA19-9の高値は門脈域のアミロイド沈着による小葉間胆管の病変によるものと考えられた。続発性にアミロイドーシスを引き起こす慢性感染症などもなく、アミロイド蛋白がAL型であったことから、本例は原発性アミロイドーシスと診断された。胆汁うっ滞型の黄疸に対してプレドニゾン 30mg の投与を開始したところ、経過表 (Fig. 5) に示したように黄疸は徐々に改善し、投与5週目で総ビリルビン値が

Table 1 Laboratory findings on admission

Urine		TP	6.6 g/dl	CRP	8.97 mg/dl
protein	(+)0.4g/day	Alb	3.5 g/dl	RA	(-)
sugar	(-)	alb	54.2 %	IgG	1,296 mg/dl
urobilinogen	N(+)	α_1	4.7 %	IgA	366 mg/dl
bilirubin	(3+)	α_2	9.9 %	IgM	53 mg/dl
Bence-Jones protein	(-)	β	14.1 %	AMA	(-)
NAG	10.8U/l	γ	15.2 %	ANF	(-)
Feces				LE test	(-)
occult blood	(-)	ZTT	2.7 KU	CEA	2.2 ng/ml
		TTT	1.1 KU	AFP	4.0 ng/ml
RBC	$396 \times 10^4/\text{mm}^3$	T. bil	22.2 mg/dl	CA 19-9	218.6 U/ml
HP	12.8 g/dl	D. bil	16.9 mg/dl		
Ht	37.8 %	ALP	1,338 U/l	PPD	2×2 mm
Plt	$40.3 \times 10^4/\text{mm}^3$	γ -GTP	1,722 U/l	ESR	60/100 mm
WBC	$16,600/\text{mm}^3$	GOT	301 KU		
band	7 %	GPT	174 KU	Fishberg test	365 mOsm
seg	67 %	LDH	275 U/l		394 mOsm
eosino	1 %	Amylase	135 Somogyi		443 mOsm
mono	13 %	ChE	0.64 Δ pH	PSP 15'	16 %
lymph	12 %	T. chol	394 mg/dl	total	56 %
		TG	364 mg/dl		
Bleeding time	4'00"	Fe	148 $\mu\text{g}/\text{dl}$	24hr Ccr	43.1 l/day
Coagulation time	8'30"	BUN	25 mg/dl		
PT	11.4"	Creatinine	1.9 mg/dl	T3	39.5 ng/dl
APTT	28.5"	Uric acid	6.6 mg/dl	T4	7.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Fibrinogen	575 mg/dl	Na	143 mEq/l	TSH	2.43 $\mu\text{IU}/\text{ml}$
FDP	220 ng/ml	K	5.4 mEq/l	ACE	9.0 U/ml
Thrombo test	88 %	Cl	107 mEq/l		
Hepaplastin test	135 %	Ca	10.5 mEq/l	Lymphocyte stimulation	
		FBS	85 mg/dl	test for allopurinol	
Bone marrow				342 % (before PSL)	
NCC	$62,500/\text{mm}^3$	STS	(-)		
MK	$37.5/\text{mm}^3$	TPHA	(-)	Surface markers of	
M/E	2.64	HBsAg	(-)	peripheral lymphocyte	
Plasma cell	1.5 %	HBsAb	(-)	OKT3	48 %
Serum		HBcAb	90.1 %	OKT4	29 %
immunoelectrophoresis		HBcAb×200	41.2 %	OKT8	28 %
M-protein	(-)				

22から3mg/dlまで改善し、蛋白尿も消失した。しかし、あきらかな腎機能の改善は認められなかった。

第2回目腹腔鏡下肝生検：黄疸が改善した第88病日施行した腹腔鏡所見では、肉眼的に肝左葉は前回と同様の胆汁うっ滞の所見であったが、右葉は帯白褐色で弾力性がなく蠟様の所見を示していた (Fig. 6)。組

織学的には Disse 腔，門脈域，中心静脈周囲を中心とするアミロイド沈着は改善しておらず，前回よりむしろやや増加しているように思われた (Fig. 7)。

考 察

最近のアミロイド物質の解析により，アミロイド蛋

白は単一ではなく、antiparallel β -pleated sheet 構造を共通に持つ複数の蛋白が認められており、アミロイド蛋白の同定も行われるようになった⁵⁾⁻⁸⁾。本例で認められた AL 型のアミロイド蛋白は免疫グロブリンの L 鎖に由来するもので、原発性アミロイドーシスおよび多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシスのそれと一致していた。

肝でのアミロイド沈着が高度で肝重量が大きくても黄疸が発生しない症例もあり、黄疸の発生機序に関して様々な推察がなされてきた⁹⁾¹⁰⁾。Levy ら¹¹⁾は、肝臓におけるアミロイド沈着の分布により、intra-lobular type, portal-vesicular type, mixed type の 3 型に分け、intra-lobular type では肝脾腫が著明で、高度の腹水貯留、高ビリルビン血症、ALP の著しい上昇を認めると報告している。館田ら⁷⁾は 48 症例につきアミロイド沈着の分布と肝機能障害との関係につき検討している。彼らによればグリソン鞘のみにアミロイドの沈着を認める例は黄疸もなく ALP も正常であることが多いが、小葉内もしくは小葉内とグリソン鞘にアミロイドの沈着を認める例は、黄疸および ALP の上昇をきたすことが多く、アミロイドーシスにおける黄疸、ALP の上昇は、小葉内アミロイド沈着の有無に関係があると考察している。

アミロイドーシスに対する治療として現在確立されたものではなく、コルヒチンや DMSO¹²⁾ が試みられているにすぎない。ステロイドによる治療は、メルファランやコルヒチンとの併用で、蛋白尿や肝のアミロイド沈着が改善した症例が報告されている¹²⁾¹³⁾。し

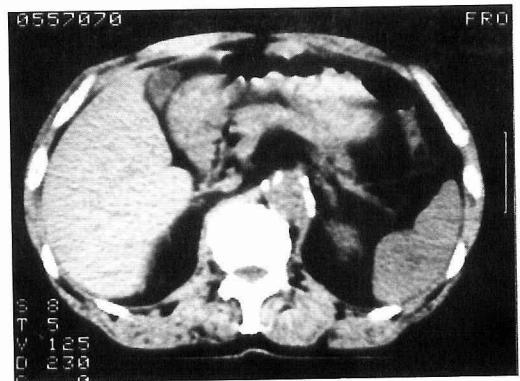


Fig. 1 Computed tomography reveals no space-occupying lesion in the liver and no splenomegaly.

かし、動物実験や、実際の症例でもステロイドの使用はアミロイドの沈着を増強するとの報告もあり、現在ステロイド剤単独では用いられていない¹⁾²⁾。上野ら¹⁴⁾はステロイド単独の治療で黄疸が改善した原発性アミロイドーシスの 1 症例を報告している。彼らの症例は経過中 transaminase の一過性上昇を認め、肝組織像ではグリソン鞘に細胞浸潤を認めており、第 2 回目の肝生検では初回のそれと比べてアミロイド沈着に著しい差を認めなかったことから、原発性アミロイドーシスに胆汁うっ滞型肝炎が合併したものと考察している。本例でもステロイド剤単独使用により黄疸の著明な改善が認められたため、黄疸消失後第 2 回目の肝生検を行い肝組織像を比較したところ、ステロイド剤使用前

Fig. 2 The first laparoscopy

The dark greenish liver with dull edge and smooth surface is seen, and its consistency is fairly increased.

Fig. 3 The first liver biopsy specimen (HE staining, original magnification $\times 750$)

Eosinophilic substance has accumulated diffusely in the portal area, around the central vein and along the space of Disse.

Fig. 4a Polarized light microscopic findings of the liver specimen stained with Congo red shows green-yellow birefringence of the accumulated substance, which is a pathognomonic finding for amyloid deposition. (Original magnification $\times 750$)

Fig. 4b Peroxidase-antiperoxidase (PAP) method using anti-lambda antibody reveals positive reaction product in the portal area. (Original magnification $\times 1,500$)

Fig. 6 The second laparoscopy

The liver has a sharp edge and shows a waxy appearance with hard and fragile consistency.

Fig. 7 The second liver biopsy specimen (HE staining, original magnification $\times 750$)

The accumulation pattern of amyloid deposition is almost same as the first, and the amount of deposition has not improved as compared with the first biopsy.

原発性アミロイドーシスの1例

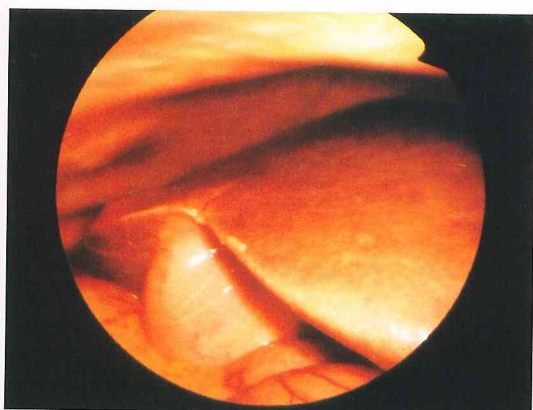


Fig. 2

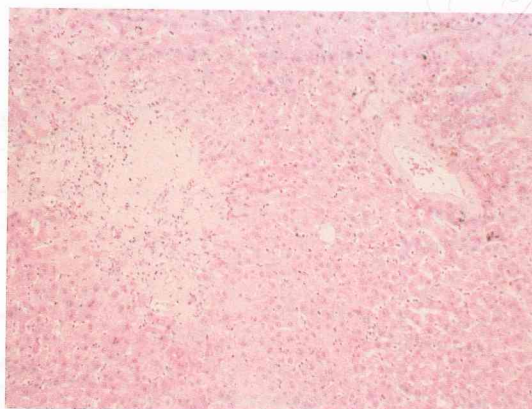


Fig. 3

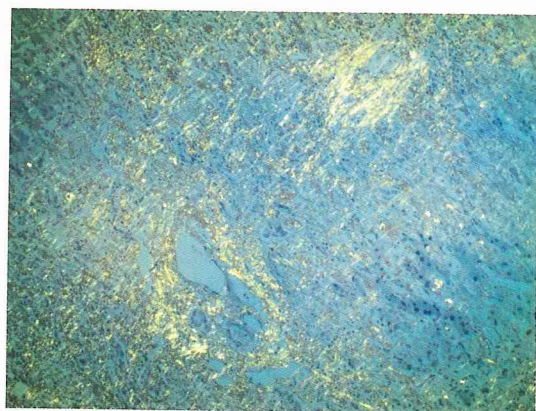


Fig. 4a

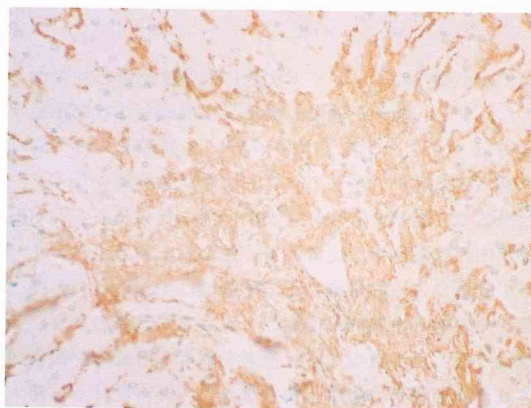


Fig. 4b

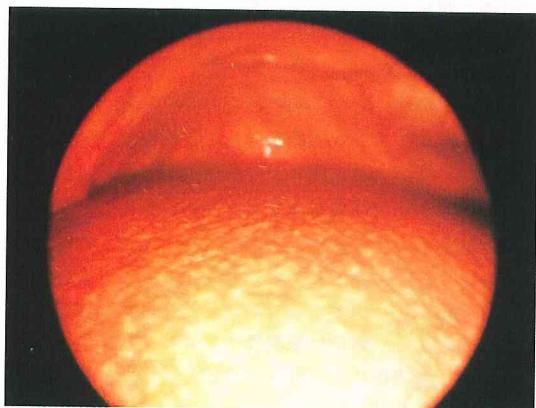


Fig. 6

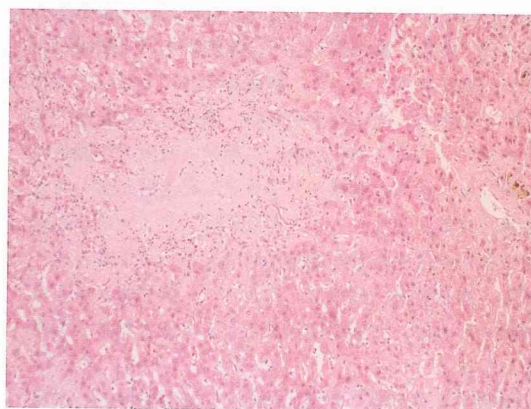


Fig. 7

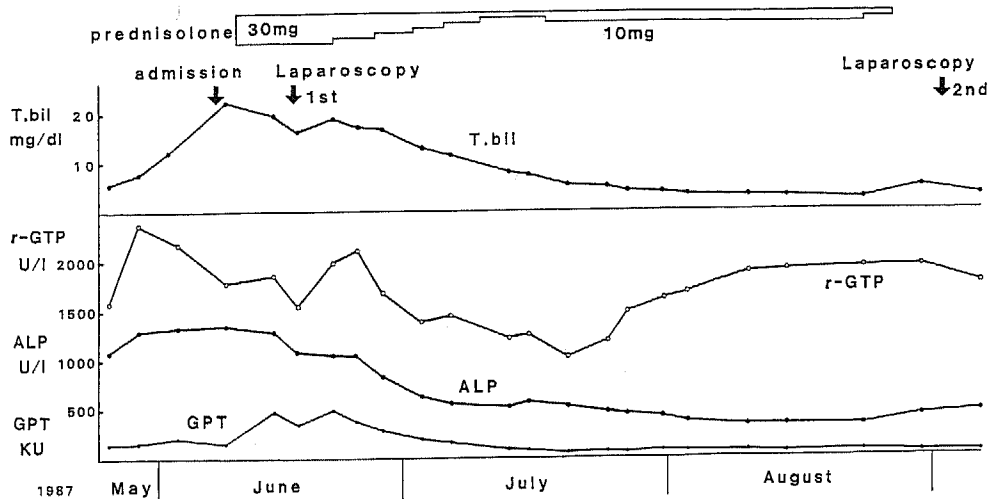


Fig. 5 Clinical course of the patient

後で肝小葉内のアミロイド沈着に改善は認められなかった。また、我々が過去に経験した黄疸を伴った原発性アミロイドーシス症例¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾と比較してみても、本例の肝組織内へのアミロイド沈着は量的に少なく、門脈域での胆管の変性や消失が一部に見られるものの、小葉内の肝細胞索は比較的良く保たれており、アミロイド沈着による肝細胞の圧迫や変性は少なかった。発黄時の初回肝生検肝組織像でアミロイド沈着の少ない部位でも、細胞質内に胆汁色素を認める肝細胞が観察され、胆管閉塞の機序ばかりでなく、肝内胆汁うっ滞の存在も考えられた。

黄疸を伴ったアミロイドーシス症例のなかで、発黄に薬剤の関与が考えられる症例として、AshleyとBrereton¹⁷⁾はButazolidinとAspirinの服薬歴のある例、また、Rubioら¹⁸⁾は降圧剤を15年間服用していた例を報告している。南部ら⁶⁾はCDCAとUDCAを服用した後に黄疸が出現、増強した原発性アミロイドーシスの1例を経験し、薬剤と黄疸との関係に着目した。彼らは著明なアミロイドの沈着があっても普通は黄疸が出現することはないが、アミロイドの沈着で肝内胆管や肝細胞機能が低下しているところに、肝炎、胆道感染、薬剤などによって、肝障害がさらに増強されれば、黄疸が出現することはあり得ると考察している。

本例でも発症前7年間にわたりallopurinolの服用歴があり、allopurinolに対するリンパ球幼若化試験が陽性であったため、初診時からallopurinolに

対する薬剤過敏症の存在が考えられた。allopurinolによる肝障害のうち、薬剤過敏性肝障害としては肝炎型が多く、肉芽腫の形成を認めるのが特徴とされる¹⁹⁾。黄疸は22例中11例(50%)に認められた²⁰⁾が、transaminaseの上昇を伴わない、純粋な肝内胆汁うっ滞型の報告例は我々が検索し得た範囲では認められなかった。本症例では肝組織内に炎症性細胞浸潤や肉芽腫の形成を認めず、小葉中心部でアミロイド沈着の少ない部位でも、胆汁色素の沈着を認め、胆汁うっ滞型の肝障害が考えられた。

以上のことから、本例の黄疸発生機序として、アミロイド沈着による胆管閉塞の機序は完全には除外できないが、allopurinolによる薬剤性の肝内胆汁うっ滞が強く関与しているものと考えられた。

ま と め

黄疸を契機として、腹腔鏡下肝生検を施行し、原発性アミロイドーシスと診断された1例を報告した。

黄疸の発症に最も関与していると考えられる肝小葉内のアミロイド沈着が高度ではなかったこと、ステロイド剤使用により黄疸は著明に改善したが、組織所見ではアミロイド沈着の改善が認められなかったこと、allopurinolに対するリンパ球幼若化試験が陽性であったことより、本例は原発性アミロイドーシスに、薬剤による肝内胆汁うっ滞症が合併し黄疸が出現したものと考えられた。

本例は第1回日本消化器病学会甲信越地方会において発表した。

文 献

- 1) Glenner, G.G. : Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses (First of Two Parts). N Engl J Med, 302 : 1283-1292, 1980
- 2) Glenner, G.G. : Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses (Second of Two Parts). N Engl J Med, 302 : 1333-1343, 1980
- 3) Levy, M., Fryd, C.H. and Eliakim, M. : Intrahepatic obstructive jaundice due to amyloidosis of the liver. A case report and review of the literature. Gastroenterology, 61 : 234-238, 1971
- 4) Rubinow, A., Koff, R.S. and Cohen, A.S. : Severe intrahepatic cholestasis in primary amyloidosis. A report of four cases and a review of the literature. Am J Med, 64 : 937-946, 1978
- 5) Wright, J.R., Calkins, E. and Humpphry, R.L. : Potassium permanganate reaction in amyloidosis : A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. Lab Invest, 36 : 274-281, 1977
- 6) 南部勝司, 前田昭太郎, 飯島敏彦 : 著明な黄疸で発症し, 肝海綿状血管腫の破裂による出血で死亡した原発性アミロイドーシスの1剖検例 (アミロイド蛋白の分析所見も含めて). 肝臓, 27 : 1463-1469, 1986
- 7) 館田一博, 山口耕一, 林田研司, 鈴木純司, 川本 充, 三原致行, 今西建夫, 田中義人, 原 耕平, 宇津田 含 : 高度の黄疸を呈した AL 型アミロイドーシスの1剖検例. 肝胆脾, 15 : 137-143, 1987
- 8) 明円 亮, 秋山建児, 小笠原正洋, 堀田和敏, 建部高明, 石井兼央 : 高度の黄疸を伴ったアミロイドーシスの1例. 日消誌, 84 : 2403-2408, 1987
- 9) 山本晋一郎, 大海庸世, 福嶋啓祐, 山下左知子, 日野一成, 平野 寛 : 黄疸を伴った肝アミロイドーシスの1剖検例. 日内誌, 79 : 1331-1335, 1982
- 10) 嶋倉勝秀, 古田精市, 長田敦夫, 清沢研道, 小池ゆり子, 山村伸吉, 小松敬直, 小田正幸, 長瀬克郎 : 著明な黄疸を呈した原発性アミロイドーシスの1剖検例. 内科, 42 : 1024-1028, 1978
- 11) Levy, M., Polliack, A., Lender, M. and Eliakim, M. : The liver in amyloidosis. Digestion, 10 : 40-51, 1974
- 12) Benson, M.D. : Treatment of amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. Arthritis Rheum, 29 : 683-687, 1986
- 13) Gertz, M.A. and Kyle, R.A. : Response of primary hepatic amyloidosis to melphalan and prednisone : A case report and review of the literature. Mayo Clin Proc, 61 : 218-223, 1986
- 14) 上野雄二, 西岡 稔, 吉田辰子, 椿尾忠博, 野上 陽, 金政 健, 内堀勝史, 進士義剛, 垣内義亨, 関 孝一, 西内明子, 松本隆男, 三杉 進 : 著明な黄疸を呈した原発性アミロイドーシスの1例. 日本臨床, 34 : 1735-1739, 1976
- 15) 古田精市, 大森昌彦, 高山博臣, 高山秀夫, 荒井武浩, 一条正芳, 千葉 恭, 花岡脩三, 岡山敏賢, 長田敦夫 : 腹腔鏡下肝生検により生前診断し得た原発性アミロイドーシスの1例. 日本臨床, 27 : 2165-2171, 1969
- 16) 袖山 健, 田村泰夫, 高山秀夫, 薄井哲哉, 奥平貞英, 渡辺知之, 飯島義浩, 友野 隆 : 腹腔鏡下肝生検で診断し得た原発性アミロイドーシスの一例. 信州医誌, 27 : 807-813, 1979
- 17) Ashley, P.F. and Brereton, R.B. : CPC Wilmington Medical Center. Hepatomegaly and jaundice in a 68-year-old woman. Del Med J, 46 : 75-84, 1974
- 18) Rubio, P. A., Farrell, E.M. and Lehane, D.E. : Primary liver amyloidosis producing obstructive jaundice. South Med J, 72 : 891-892, 1979
- 19) Vanderstigel, M., Zafrani, E.S., Lejone, J.L., Schaeffer, A. and Portos, J.L. : Allopurinol hypersensitivity syndrome as a case of hepatic fibrin-ring granulomas. Gastroenterology, 90 : 188-190, 1986
- 20) Al-Kawas, F.H., Seeff, L.B., Berendson, R.A., Zimmerman, H.J. and Ishak, K.G. : Allopurinol hepatotoxicity report of two cases and review of the literature. Ann Intern Med, 95 : 588-590, 1981

(1. 1. 18 受稿)